

Bekämpning av tuberkulos: med hörnstenen i DNA-replikationen i sikte!

Peter Yohanoun

En tredjedel av världens befolkning är idag drabbad av tuberkulos. Nya metoder ger möjlighet att slå tillbaka mot bakterien – med hjälp av dess egna komponenter.

Infektionssjukdomen tuberkulos (TB) orsakas av den utbredda bakterien *Mycobacterium tuberculosis*. Den övergripande målsättningen har till denna dag varit att finna ett sätt att stoppa denna hemska sjukdom som tros ha drabbat en tredjedel av jordens befolkning. Ett väldigt naivt påstående att vi i väst är säkra och inte berörs av bakterien är tyvärr oftast den vedertagna uppfattningen. Sanningen är dock att denna bakterie är ett stort hot även för oss i väst – ett problem som kännetecknas inte minst av multiresistenta bakterier. Effektivare behandlingsmetoder är ett första prioritetskrav, och detta har lett till det faktum att om vi inte lyckas hitta ett effektivare sätt att bekämpa TB, så står vi inför en mörk framtid. Goda resultat har erhållits i laboratorier runt om i världen och dessa har gett forskare hopp och mod till att säga: Striden har börjat!

Den växande oron för ett pandemiskt utbrott har tvingat forskare att komma med nya, uppfinningsrika idéer för hur vi skall bemöta detta problem. En av dessa idéer kommer att presenteras av den studie som gjorts i detta projekt. Målet har varit att hitta ett molekylärt vapen som skall träffa hjärtat av organismen!

DNA-syntesen, d.v.s. kopieringen av arvsmassan, är nödvändig för överlevnad av jordens alla organismer. Att hämma en enda del i kedjan av reaktioner är oftast tillräckligt för att en hel process skall avstanna. Försöket i detta experiment bygger på att hitta det molekylära vapnet som kan penetrera bakteriens yttervägg och ge den dödsstöt som krävs för att DNA-syntetiseringsmaskineriet ska stanna. Målet i detta experiment kallas för *ribonukleotid reduktas* (RNR). Detta protein är involverat i den process som reducerar ribonukleotider (NTP) – det vill säga avlägsna en hydroxylgrupp och skapa *deoxi*-ribonukleotider (dNTP). dNTP är byggstenar i DNA.

RNR består av ett komplex byggt av subenheterna R1 och R2. Genom olika experiment har man kunnat konstatera att själva funktionen utförs i R1-subenheten, men att bindning av R2 är nödvändig för att reaktionen ska fortgå. De två subenheterna interagerar genom en flexibel del i R2s terminalsekvens. Ett antal peptider baserades på denna sekvens och syntetiserades på labb. Målet för mitt projekt var att hitta den mest potenta peptiden som ska representera den kandidat som skall inhibera den DNA-producerande processen och på så vis bekämpa TB. Resultaten gav en ökad förståelse för hur bindningen mellan peptid och R1 går till, och vilka egenskaper som leder till starkare bindning.

Examensarbete i biologi, 15 hp VT 2008

Institutionen för biologisk grundutbildning och Institutionen för cell- och molekylärbiologi, Uppsala universitet

Handledare: Prof. Torsten Unge och Annette Roos